Münster.1933.№37

Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber die Beeinflussung der Dehydrierungsvorgänge im Gewebe durch Cholsäure und Choleinsäure

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde einer Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

vorgelegt von
Heinrich Hermesmeier
Zahnarzt
aus Oberntudorf (Kr. Büren)

1933

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. von Szily.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Meiner lieben Mutter in Dankbarkeit gewidmet.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Ueber die Beeinflussung der Dehydrierungsvorgänge im Gewebe durch Cholsäure und Choleinsäure.

Durch eine Reihe japanischer Arbeiten aus der medizinischen Klinik Okayama ist festgestellt worden, daß die Gallensäuren den Kohlenhydratstoffwechsel weitgehendst ändern. So wird nach Teraoka,[1]) Moritaro die Glykogenolyse durch Gallensäurezusatz stark gehemmt, wenn das Autolysengemisch 0,1 Gallensäure enthält. Bei Choleinsäure ist die Hemmung bedeutend stärker als bei Cholsäure. Ferner wird nach Murakami[2]), Kanae eine experimentelle Hyperglykämie und nach Horsters und Rothmann[3]) die diabetische Hyperglykämie durch die Gallensäure erheblich gesenkt. Bei leichten Diabetesfällen wird die Kohlenhydrattoleranz gebessert. Im Zusammenhang damit wurde durch Haarmann und Stratmann[4]) untersucht, inwieweit die Milchsäurebildung und der anaerobe Milchsäureschwund bei Zusatz von Gallensäuren beeinflußt wird. Es zeigte sich dabei gewöhnlich eine starke Wirksamkeit der Gallensäure. Zur Ergänzung dieser Untersuchung ist es grundsätzlich nötig, wieweit die Beeinflussung sowohl der Oxydationen als der dem oxydativen Abbau vorangehenden Dehydrierung zu untersuchen. Es war die Aufgabe der vorliegenden Untersuchungen, eine Reihe von Dehydrierungsvorgängen im überlebenden Gewebe mit der Thunberg'schen Methylenblaumethode und ihre Beeinflussung durch die Gallensäuren zu prüfen. Die wichtigsten Spaltprodukte der Gallensäuren sind die Cholsäure $C_{24}H_{40}O_5$ und die Choleinsäure. Letztere Verbindung ist eine Additionsverbindung von 8 Molekülen Desoxycholsäure $C_{24}H_{40}O_4$ und einem Molekül Fettsäure, gewöhnlich

---

[1]) Teraoka, M.: Biochem. Z. 249, 118, 1932.
[2]) Murakami, K.: Journ. of biochem. 9, 261, 1928.
[3]) Horsters u. Rothmann: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 142, 261, 1929.
[4]) Unveröffentlichte Versuche.

einem Gemenge von Stearin- und Palmitinsäure. Zur Untersuchung kamen erstens cholsaures Natrium, zweitens choleinsaures Natrium. Die Konzentration der beiden Säuren in den Versuchen ist in den Tabellen angegeben.

Versuchsserie I.

In der Versuchsserie I wurde zunächst untersucht, auf welche Weise die beiden Gallensäuren auf die Dehydrierungsvorgänge des zerschnittenen Gewebes ohne jeden Zusatz von weiteren Brennstoffen einwirken. Der durch die Dehydrasen aktivierte Wasserstoff der im Gewebe enthaltenen Nährstoffe, übernimmt dabei die Rolle der Wasserstoffdonatoren. Die Versuchsergebnisse sind aus der Tabelle I und der graphischen Darstellung I zu ersehen. Die Versuche zeigen, daß die Gallensäuren in den niedrigen Konzentrationen die Summe der Fermentreaktionen des Gewebes nicht beeinflussen. Bei den höheren Konzentrationen von 10^{-4} tritt eine zunehmende Hemmung auf, die bei der Cholsäure nur angedeutet, dagegen bei der Choleinsäure sehr stark ausgeprägt ist. Die Choleinsäure ist also in den höheren Konzentrationen das stärkere Gift für die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe.

Tabelle I (ohne Zusatz)

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Cholsaures Na			Choleinsaures Na	
Kontrollversuch	45	60	25	33	25
1.10^{-10}	45	58	24	33	25
1.10^{-9}	45	60	25	33	25
1.10^{-8}	46	58	24	33	25
1.10^{-7}	46	58	25	33	25
1.10^{-6}	46	59	26	33	27
1.10^{-5}	47	62	26	34	27
1.10^{-4}	48	64	26	70	59
1.10^{-3}	50	70	28		
Organ: Muskel					
Versuchstier:	Kaninchen		Frosch	Frosch	

Versuchsserie II.

In Versuchsserie II wurde die Dehydrierung der Milchsäure durch die beiden Gallensäuren verfolgt. Das geschah in üblicher Weise durch Zusatz von Natriumlaktat. Laktatzusatz verändert den Ablauf der Methylenblauentfärbung wesentlich. Während der Einfluß der Gallensäuren auf die Dehydrierung der im Gewebe enthaltenen Donatorsubstanzen lediglich bei den höchsten Konzentrationen erkennbar ist, wird der Abbau der Milchsäure dagegen durch cholsaures Natrium in starken Verdünnungen stark beschleunigt und selbst bei den stärksten Konzentrationen nicht nennenswert gehemmt. Das Maximum der Förderungswirkung liegt bei einer Konzentration von 1. 10^{-7}. Die Choleinsäure dagegen ist im Allgemeinen ohne jeden Einfluß auf den Ablauf der Milchsäuredehydrierung. Lediglich in einem von vier Versuchen ist eine Aktivierung des Milchsäureabbaues feststellbar. Zu einer Hemmung selbst bei den höchsten Konzentrationen kommt es bei den Säuren in keinem Falle.

Tabelle II (Laktat)

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Cholsaures Na				Choleinsaures Na			
Kontrollversuch	28	58	25	42	30	19	17	22
1.10^{-10}	18	60	22	42	32	19	17	22
1.10^{-9}	13	56	21	42	24	19	17	22
1.10^{-8}	13	50	19	37	28	20	17	22
1.10^{-7}	11	51	18	37	31	19	16	22
1.10^{-6}	13	51	19	43	31	20	17	22
1.10^{-5}	16	54	20	43	31	20	17	22
1.10^{-4}	18	55	23	—	31	20	17	21
1.10^{-3}	28	58	25	44				
Organ: Muskel								
Versuchstier:	Meerschweinchen		Frosch		Meerschweinchen		Frosch	

Versuchsserie III.

Von besonderer Bedeutung ist die Frage nach der Beeinflussung des Glykogenabbaus durch die Gallensäuren. Die Ergebnisse sind in Tabelle III zusammengefaßt. Es ist daraus ersichtlich, daß beide Säuren auf den Abbau des Glykogens in gleicher Weise einwirken. Die Muskulatur von artverschiedenen Tieren, Frosch und Kaninchen, verhält sich den beiden Giften gegenüber verschieden. Die Glykogenverwertung im Froschmuskel wird mit ansteigender Konzentration zunehmend gehemmt. Die Hemmungswirkung setzt durchschnittlich bei der Konzentration von 10^{-8} bis 10^{-7} ein und ist bei den höheren Konzentrationen ganz ausgesprochen. Kaninchenmuskulatur dagegen verhält sich abweichend. Hier ist bei keiner Konzentration eine Einwirkung feststellbar. Lediglich ein Kaninchenversuch bei Cholsäure entspricht den Froschversuchen. Die Versuche zeigen, daß die Fermentsysteme beim Frosch einerseits und beim Kaninchen andererseits den Gallensäuren gegenüber ganz verschieden empfindlich sind.

Tabelle III (Glykogen)

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Cholsaures Na					Choleinsaures Na			
Kontrollversuch	28	32	52	67	22	32	20	83	84
1.10^{-10}	28	33	–	–	22	32	20	–	84
1.10^{-9}	28	33	53	67	22	32	20	83	84
1.10^{-8}	30	33	55	67	22	35	20	83	84
1.10^{-7}	30	33	60	67	22	37	22	83	84
1.10^{-6}	30	35	62	67	22	37	31	85	84
1.10^{-5}	35	37	63	67	22	42	42	85	84
1.10^{-4}	41	42	65	67	22	50	55	85	84
1.10^{-3}	47	50	65	67	22				
Organ: Muskel									
Versuchstier:	Frosch		Kaninchen			Frosch		Kaninchen	

Versuchsserie IV.

Die folgenden Versuche zeigen den Abbau der Glukose durch Herzgewebe. Bekanntlich erfolgt der Abbau der Glukose hier unter Mitwirkung von Phosphorsäure, indem intermediär Hexosephosphorsäureester gebildet werden. Aus den Versuchsergebnissen, die in Tabelle IV zusammengestellt sind, ergibt sich, daß die Wirkung der beiden Gallensäuren einheitlich, aber der Kurvenverlauf verschieden ist. Beide Säuren aktivieren den Glukoseabbau, das Optimum der Wirkung liegt für die Cholsäure bei niedrigen Konzentrationen von 10^{-9} und 10^{-8}, für die Choleinsäure dagegen bei den höheren Konzentrationen. Bei steigender Konzentration ist der Kurvenverlauf ansteigend bei der Cholsäure, bei der Choleinsäure dagegen absteigend. Ein hemmender Einfluß ist für keine der beiden Säuren erkennbar. Die Versuche haben den Nachweis erbracht, daß der Abbau der beiden wichtigsten Kohlenhydrate des Organismus, von Glykogen und Glukose, durch die Gallensäuren in genau entgegengesetzter Weise beeinflußt wird.

Tabelle IV (Glukose und Herz)

Konzentration	Cholsaures Na		Choleinsaures Na	
	Entfärbungszeit in Minuten			
Kontrollversuch	52	50	25	28
1.10^{-10}	44	52	23	24
1.10^{-9}	44	41	23	23
1.10^{-8}	43	41	22	23
1.10^{-7}	45	43	20	23
1.10^{-6}	47	43	20	21
1.10^{-5}	47	48	16	17
1.10^{-4}	56	48	15	15
1.10^{-3}	58	52		
Organ: Herz				
Versuchstier:	Kaninchen		Rind	

Versuchsserie V.

Im Gegensatz zum Glukoseabbau durch Herzmuskelgewebe ist die Glukoseverwertung durch Hirngewebe nicht an die Gegenwart von Phosphat gebunden. Man kann daher auch erwarten, daß Gifte auf den Glukoseabbau durch diese beiden Organtypen in verschiedener Weise eingreifen. Die Wirkungsweise der Gallensäuren auf die Hirnglykose ist verschieden. Choleinsäure ist ohne jeden Einfluß. Cholsäure führt mit ansteigender Konzentration zu einer zunehmenden Hemmung mäßigen Grades. Eine Beschleunigung des Glukoseabbaues findet sich bei keiner von uns verwendeten Konzentration. Die Glukoseabbauversuche durch Hirn und Herz liefern uns einen weiteren Beitrag für die Verschiedenartigkeit der beim Abbau der Glukose durchlaufenden fermentativen Vorgänge.

Tabelle V (Glukose und Hirn)

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Cholsaures Na			Choleinsaures Na		
Kontrollversuch	18	16	23	18	16	17
1.10^{-10}	18	16	23	18	16	18
1.10^{-9}	18	16	23	19	16	17
1.10^{-8}	18	16	25	18	16	17
1.10^{-7}	18	16	26	18	16	17
1.10^{-6}	18	17	26	18	16	17
1.10^{-5}	20	17	26	18	16	17
1.10^{-4}	20	18	27	18	16	17
1.10^{-3}	23	19	27			

Organ: Hirn

Versuchstier: Rind

Versuchsserie VI — VIII.

Durch Auswaschen des Gewebes gelingt es bekanntlich, die drei Fermentsysteme, welche den Abbau von Bernsteinsäure, Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure einleiten, getrennt zu untersuchen. Zunächst wurde der Abbau der Bernsteinsäure verfolgt. Die Versuche zeigen, daß die Bernsteinsäuredehydrase durch die beiden Säuren nicht nennenswert beeinflußt wird. Choleinsäure ist ohne jeden Einfluß, bei Cholsäure zeigt sich bei den höheren Konzentrationen eine geringe Hemmung. Auch der Abbau von Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure wird durch die Gallensäure in keiner Weise beeinflußt. Erwähnt sei, daß Cholsäure in einzelnen Fällen bei einer ganz bestimmten Konzentration, die von Fall zu Fall verschieden ist, sowohl den Abbau von Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure anregt. Bei den höchsten Konzentrationen verzögert sie die Dehydrierung der Glyzerinphosphorsäure in mäßigem Grade.

Tabelle VI (Bernsteinsäure)

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Cholsaures Na				Choleinsaures Na	
Kontrollversuch	32	60	30	34	58	45
1.10^{-10}	32	60	30	34	58	45
1.10^{-9}	32	60	30	34	58	45
1.10^{-8}	33	60	30	34	58	45
1.10^{-7}	34	60	30	34	58	45
1.10^{-6}	34	60	30	36	58	45
1.10^{-5}	—	60	30	37	58	45
1.10^{-4}	30	59	28	—	58	45
1.10^{-3}	36	62	35	38		

Organ: Muskel

Versuchstier: Kaninchen

Tabelle VII (Hexosediphosphorsäure)

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Cholsaures Na			Choleinsaures Na		
Kontrollversuch	20	23		20	19	
1.10^{-10}	19	23		20	19	
1.10^{-9}	20	23		20	19	
1.10^{-8}	20	16		20	19	
1.10^{-7}	20	20		20	19	
1.10^{-6}	18	22		20	19	
1.10^{-5}	22	22		20	19	
$1,10^{-4}$	22	22		20	19	
1.10^{-3}	22	22				

Organ: Muskel

Versuchstier: Kaninchen

Tabelle VIII (Glyzerinphosphorsäure)

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Cholsaures Na			Choleinsaures Na		
Kontrollversuch	17	20	19	15	16	17
1.10^{-10}	17	20	19	15	16	17
1.10^{-9}	16	20	19	15	16	17
1.10^{-8}	16	20	19	15	16	17
1.10^{-7}	13	20	18	15	16	17
1.10^{-6}	15	20	19	15	16	17
1.10^{-5}	16	18	19	15	16	17
1.10^{-4}	18	23	21	16	18	17
1.10^{-3}	20	26	23			

Organ: Muskel

Versuchstier: Kaninchen

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß der Gallensäuren auf einige Dehydrierungsvorgänge im Gewebe geprüft. Einzelheiten der Versuchsergebnisse sind aus der Uebersichtstabelle zu entnehmen. Die beiden Gallensäuren wirken dabei auf die einzelnen Fermentreaktionen nicht gleichmäßig ein. Hervorzuheben ist, daß der Glukoseabbau durch Herzgewebe durch die Gallensäuren beschleunigt wird. Das Optimum der Wirkung liegt dabei für die Cholsäure bei den niedrigen Konzentrationen, für die Choleinsäure bei den höheren Konzentrationen. Der Glukoseabbau durch Hirngewebe bleibt unbeeinflußt. Der Glykogenabbau wird durch Cholsäure und Choleinsäure stark gehemmt. Es muß als auffallend bezeichnet werden, daß so stark oberflächenaktive Substanzen, die im Sinne der Warburg'schen Auffassung durch adsorptive Verdrängung des Nährmaterials den Zellstoffwechsel sehr stark hemmen müßten, dies — soweit wenigstens die Dehydrierung in Betracht kommt — nur in sehr geringem Ausmaße tun, und daß nur einzelne Abbauvorgänge ganz besonders stark beeinflußt werden. Es muß also mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß die Gallensäuren spezifisch auf ganz bestimmte Stoffwechselvorgänge einwirken.

Tabelle IX

Uebersichtstabelle

Fermentsysteme	Cholsäure			Choleinsäure		
	Konzentration			Konzentration		
	schwach	mittel	stark	schwach	mittel	stark
1. Gewebsdonatoren	./·	./·	./·	./·	. ·	— —
2. Milchsäure	⁘	⁘ ⁘	⁘	. ·	./·	./·
3. Glykogen						
a) Frosch	./·	—	— —	./·	—	— —
b) Kaninchen	./·	./·	./·	. ·	./·	. ·
4. Glukose: Herz	⁘	⁘	. ·	⁘	⁘	⁘ ⁘
5. Glukose: Hirn	./·	./·	—	. ·	./·	. ·
6. Bernsteinsäure	./·	./·	. ·	./·	. ·	./·
7. Hexosediphosphorsäure	./·	./·	./·	./·	. ·	. ·
8. Glyzerinphosphorsäure	./·	./·	. ·	. ·	. ·	. ·

⁘ = leichte Förderung

⁘ ⁘ = starke Förderung

— = leichte Hemmung

— — = starke Hemmung

./· = ohne Einwirkung

Lebenslauf.

Ich, Heinrich Hermesmeier, wurde am 1. 10. 1905 zu Oberntudorf Krs. Büren geboren. Besuchte dort die Volksschule bis Ostern 1917. Bis Untersekunda erhielt ich Unterricht an der Rektoratschule zu Büren und kam dann zum Gymnasium nach Höxter, wo ich Ostern 1926 das Reifezeugnis erhielt. Sommersemester 1926 studierte ich an der Universität zu Freiburg Naturwissenschaft. Vom Wintersemester 1926/27 bis zum Sommersemester 1928 belegte ich Rechtswissenschaft an der Universität zu Marburg. Im Sommersemester 1928 ging ich nach Münster, wo ich seit dem Wintersemester 1928/29 mich dem Studium der Zahnheilkunde widmete. Herbst 1930 bestand ich meine zahnärztliche Vorprüfung und im Dezember 1932 mein zahnärztliches Staatsexamen.